

14. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

REC'D 02 SEP 2004	
WIPO	PCT

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 7 2 6 3 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 7 2 6 3 7]

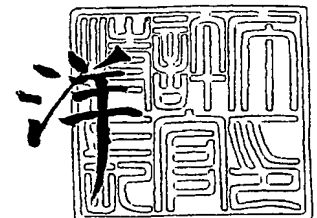
出 願 人 日 産 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 1 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 4 5 4 8

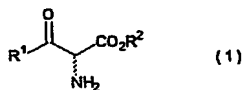
【書類名】 特許願
【整理番号】 4549000
【提出日】 平成15年 7月10日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 B01J 31/24
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1 - 3 3
 【氏名】 濱田 康正
【特許出願人】
 【識別番号】 000003986
 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
 【代表者】 藤本 修一郎
 【電話番号】 047-465-1120
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005212
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

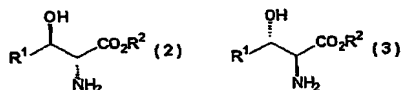
式 (1)

【化 1】



[式中、 R^1 は、 C_{1-20} アルキル基（該 C_{1-20} アルキル基は C_{6-10} 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は C_{6-10} 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味し、 R^2 は、 C_{1-20} アルキル基（該 C_{1-20} アルキル基は C_{6-10} 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は C_{6-10} 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体及び酸の存在下、水素で還元することを特徴とする、式 (2) 又は式 (3)]

【化 2】

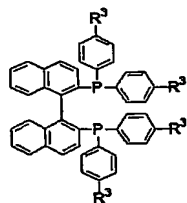


[式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同じ意味を示す。] で表される光学活性 β -ヒドロキシー α -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 2】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ 又は $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ （式中、 X^1 及び X^2 は、それぞれ Cl 、 ClO_4 、 BF_4 、 PF_6 、 OCOCH_3 、 OCOCF_3 、 OCO-t-Bu 又は OSO_2CF_3 を意味し、 $\text{R}^3\text{-BINAP}$ は、

【化 3】



（式中、 R^3 は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置は S 又は R のどちらかを意味する。）を意味するが、該錯体は、 N,N -ジメチルホルムアミド、ベンゼン、

AlCl₃、SnCl₄、TiCl₄又はZnCl₂で更に配位されていてもよい。)である請求項1記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項3】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体がRuX²₂(R³-BINAP)(式中、X²及びR³-BINAPは前記と同様である。)である請求項2記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項4】

X²がClであり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位されたRuX²₂(R³-BINAP)を用いる請求項3に記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項5】

酸が強酸である請求項1、請求項2、請求項3又は請求項4に記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、医・農薬の中間体として有用である光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体は、医・農薬等の生理活性物質をはじめとする、種々のファインケミカルで有用な化合物の重要な中間体である。

【0003】

光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法としては、ラセミの α -アミノアシル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体触媒の存在下水素で還元することにより、シン選択的に光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法が知られていた（例えば非特許文献1及び2並びに特許文献1参照。）。

【特許文献1】特開平06-80617号公報

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, p. 9134-9135

【非特許文献2】SYNTHESIS, 1992, p. 1248-1254

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記の方法は、光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のシン体を選択的に製造する方法としては優れているものである。

【0005】

しかし、逆に光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を直接製造することはできないため、アンチ体を製造するためには、一旦シン体を製造し、一方の立体を反転させなければならなかった。

【0006】

そのため、直接光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、直接光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法について鋭意検討を重ねた結果、アミノ基が無置換である α -アミノアシル酢酸エステル化合物を、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体触媒及び酸の存在下、水素で還元することにより容易にアンチ体の光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体が選択的に得られることを見出し、本発明を完成させた。

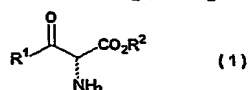
【0008】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0009】

【化1】



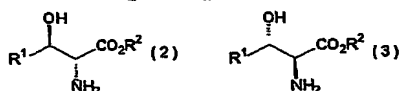
【0010】

【式中、 R^1 は、 C_{1-20} アルキル基（該 C_{1-20} アルキル基は C_6-10 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基又は CONR^4R^5 （式中、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素

原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。) 、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はCONR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)又はC₆₋₁₀芳香族基 (該芳香族基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基又はCONR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)を意味し、R²は、C₁₋₂₀アルキル基 (該C₁₋₂₀アルキル基はC₆₋₁₀芳香族基 (該芳香族基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基又はCONR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。) 、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はCONR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)又はC₆₋₁₀芳香族基 (該芳香族基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基又はCONR⁴R⁵ (式中、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)を意味する。)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体及び酸の存在下、水素で還元することを特徴とする、式(2)又は式(3)

【0011】

【化2】



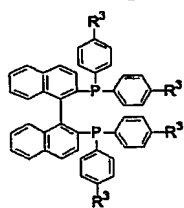
【0012】

[式中、R¹及びR²は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法；

2. ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体がRuHX¹(R³-BINAP)₂、RuX²₂(R³-BINAP)又はRu₂Cl₄(R³-BINAP)₂(Et₃N) (式中、X¹及びX²は、それぞれCl、ClO₄、BF₄、PF₆、OCOCH₃、OCOCF₃、OCO-t-Bu又はOSO₂CF₃を意味し、R³-BINAPは、

【0013】

【化3】



【0014】

(式中、R³は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、AlCl₃、SnCl₄、TiCl₄又はZnCl₂で更に配位されていてもよい。)である1. 記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法；

3. ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体がRuX²₂(R³-BINAP) (式中、X²及びR³-BINAPは前記と同様である。)である2. 記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法；

4. X²がClであり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位されたRuX²₂(R³-BINAP)を用いる3.に記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法；

5. 酸が強酸である1.、2.、3.又は4.に記載の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

【0015】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0016】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを意味する。

【0017】

まず、置換基 R^1 及び R^2 の各置換基における語句について説明する。

【0018】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0019】

C_{1-6} アルキル基としては、直鎖、分枝及び C_{3-6} シクロアルキル基を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

【0020】

C_{1-20} アルキル基としては直鎖、分枝及び C_{3-20} シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、1-メチル-1-エチル-n-ペンチル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、c-ヘプチル、1-エチル-1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチル-n-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、c-オクチル、4-メチル-3-n-ヘプチル、6-メチル-2-n-ヘプチル、2-プロピル-1-n-ヘプチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペンチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘプチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペンチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル、3,7-ジメチル-3-n-オクチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

【0021】

C_{1-6} アルコキシ基としては、直鎖、分枝及び C_{3-6} シクロアルコキシ基を含んでいてもよく、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、1-メチル-c-プロポキシ、2-メチル-c-プロポキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-プロポキシ、1,2-ジメチル-n-プロポキシ、2,2-ジメチル-n-プロポキシ、1-エチル-n-プロポキシ、c-ペンチルオキシ、1-メチル-c-ブト

キシ、2-メチル-c-プトキシ、3-メチル-c-プトキシ、1,2-ジメチル-c-プロポキシ、2,3-ジメチル-c-プロポキシ、1-エチル-c-プロポキシ、2-エチル-c-プロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペンチルオキシ、4-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-プトキシ、1,2-ジメチル-n-プトキシ、1,3-ジメチル-n-プトキシ、2,2-ジメチル-n-プトキシ、2,3-ジメチル-n-プトキシ、3,3-ジメチル-n-プトキシ、1-エチル-n-プトキシ、2-エチル-n-プトキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ペンチルオキシ、3-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-プトキシ、2-エチル-c-プトキシ、3-エチル-c-プトキシ、1,2-ジメチル-c-プトキシ、1,3-ジメチル-c-プトキシ、2,2-ジメチル-c-プトキシ、2,3-ジメチル-c-プトキシ、2,4-ジメチル-c-プトキシ、3,3-ジメチル-c-プトキシ、1-n-プロピル-c-プロポキシ、2-n-プロピル-c-プロポキシ、1-i-プロピル-c-プロポキシ、2-i-プロピル-c-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロポキシ、1,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシ及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシ等が挙げられる。

【0022】

C₁-6 アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分枝及びC₃-6 シクロアルコキシカルボニル基を含んでいてもよく、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、c-プロポキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、i-プトキシカルボニル、s-プトキシカルボニル、t-プトキシカルボニル、c-プトキシカルボニル、1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-メチル-c-プロポキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-プトキシカルボニル、2-メチル-n-プトキシカルボニル、3-メチル-n-プトキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル、c-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-c-プトキシカルボニル、2-メチル-c-プトキシカルボニル、3-メチル-c-プトキシカルボニル、1,2-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、2,3-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、1-エチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-c-プロポキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-プトキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プトキシカルボニル、1,3-ジメチル-n-プトキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-プトキシカルボニル、2,3-ジメチル-n-プトキシカルボニル、3,3-ジメチル-n-プトキシカルボニル、1-エチル-n-プトキシカルボニル、2-エチル-n-プトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシカルボニル、c-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、1-エチル-c-プトキシカルボニル、2-エチル-c-プトキシカルボニル、3-エチル-c-プトキシカルボニル、1,2-ジメチル-c-プトキシカルボニル、1,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,2-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、2,4-ジメチル-c-プトキシカルボニル、3,3-ジメチル-c-プトキシカルボニル、1-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1,2,3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、2,2,3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0023】

C₁-6 アルキルカルボニルオキシ基としては、直鎖、分枝及びC₃-6 シクロアルキ

ルカルボニルオキシ基を含んでいてもよく、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、i-プロピルカルボニルオキシ、c-プロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ、i-ブチルカルボニルオキシ、s-ブチルカルボニルオキシ、t-ブチルカルボニルオキシ、c-ブチルカルボニルオキシ、1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、n-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-n-プロピルカルボニルオキシ、c-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-c-プロピルカルボニルオキシ、n-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、4-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-n-ブチルカルボニルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ、c-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、1-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,4-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-n-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ及び2-エチル-3-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0024】

C₆-10 芳香族基としては、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、o-ビフェニル、m-ビフェニル及びp-ビフェニル等が挙げられる。

【0025】

次に、R¹及びR²の各置換基における具体例について説明する。

【0026】

R¹の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロ

ピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-3-メチル-c-プロピル、c-ヘプチル、c-オクチル、フェニル及びベンジル等が挙げられ、又、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル及びc-ヘプチルが挙げられる。

【0027】

R²の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-3-メチル-c-プロピル、c-ヘプチル、c-オクチル、フェニル及びベンジル等が挙げられ、又、メチル及びベンジルが挙げられる。

【0028】

好ましい式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物としては、以下のものが挙げられる。

- 1) R¹がC₁₋₂₀アルキル基である式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。
- 2) R²がC₁₋₆アルキル基又はC₆₋₁₀芳香族基で置換されたC₁₋₆アルキル基である式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。
- 3) R¹がC₁₋₂₀アルキル基であり、R²がC₁₋₆アルキル基又はC₆₋₁₀芳香族基で置換されたC₁₋₆アルキル基である式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。
- 4) R¹がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル又はc-ヘプチルである式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。
- 5) R²がメチル又はベンジルである式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。
- 6) R¹がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル又はc-ヘプチルであり、R²がメチル又はベンジルである式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0029】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、ルテニウム-BINAP錯体、ルテニウム-BIPHEMP錯体、ルテニウム-RROPHOS錯体、ルテニウム-DEGUPHOS錯体、ルテニウム-DI

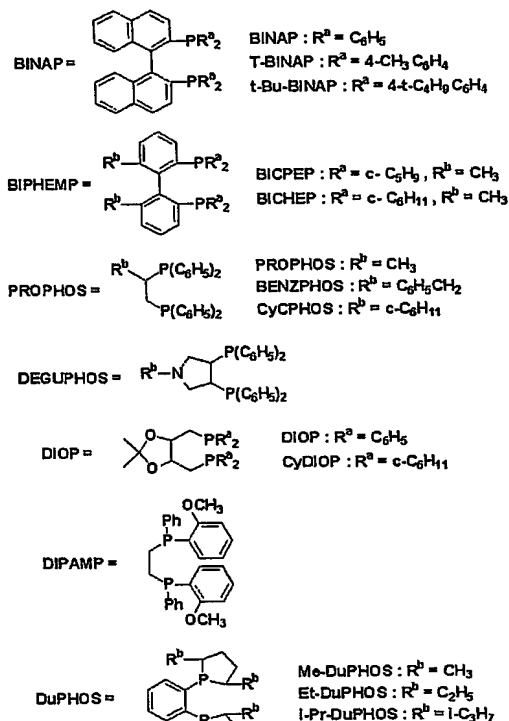
OP錯体、ルテニウム-DIPAMP錯体、ルテニウム-DuPHOS錯体、ルテニウム-NORPHOS錯体、ルテニウム-PNNP錯体、ルテニウム-SKEWPHOS錯体、ルテニウム-BPPFA錯体、ルテニウム-SEGPHOS錯体、ルテニウム-CHIRAPHOS錯体及びルテニウム-H₈-BINAP錯体等が挙げられる。

【0030】

各配位子の構造を以下に示すが、本発明に使用するルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の配位子は全て光学活性体となる。

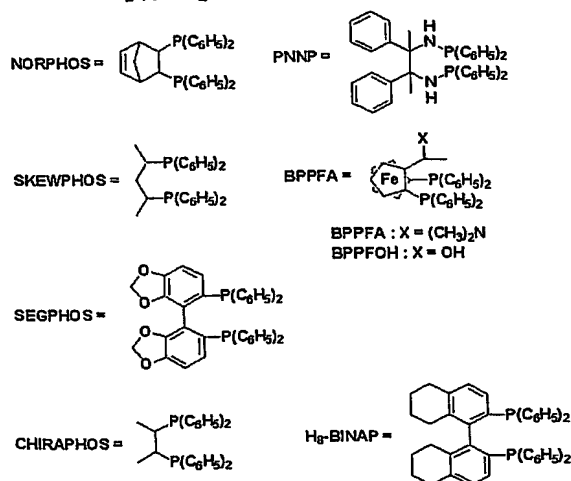
【0031】

【化4】



【0032】

【化5】



【0033】

以下、ルテニウム-BINAP錯体について詳細を記載するが、同様に他のキラル配位子を用いてもよい。

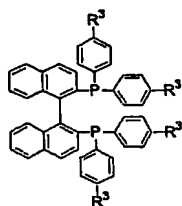
【0034】

ルテニウム-BINAP錯体としては、RuHX¹(R³-BINAP)₂、RuX²₂(R³-BINAP)及びRu₂Cl₄(R³-BINAP)₂(Et₃N) (式中、X¹及びX²は、それぞれCl、ClO₄、BF₄、PF₆、OCOCH₃、OCOCF₃、OCO

-t-Bu又は OSO_2CF_3 を意味し、 R^3 -BINAPは、

【0035】

【化6】



【0036】

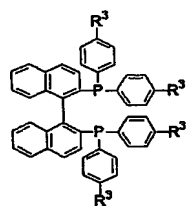
(式中、 R^3 は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 AlCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 又は ZnCl_2 で更に配位されていてもよい。)が挙げられ、具体的には、 $\text{RuHCl}(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuHCl}(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuHCl}(\text{t-Bu-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{ClO}_4)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{ClO}_4)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{BF}_4)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{BF}_4)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{PF}_6)(\text{BINAP})_2$ 、 $\text{RuH}(\text{PF}_6)(\text{T-BINAP})_2$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{dmf})_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{T-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{t-Bu-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)_n$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{ClO}_4)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{BF}_4)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{PF}_6)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{PF}_6)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCO-t-Bu})_2(\text{BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2(\text{T-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{t-Bu-BINAP})$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{ZnCl}_2)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{AlCl}_3)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{SnCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{BINAP})(\text{TiCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{ZnCl}_2)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{AlCl}_3)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{SnCl}_4)$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCCH}_3)_2(\text{T-BINAP})(\text{TiCl}_4)$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{t-Bu-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{ZnCl}_2)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{AlCl}_3)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{SnCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{TiCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{ZnCl}_2)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{AlCl}_3)(\text{Et}_3\text{N})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{SnCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 及び $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{T-BINAP})_2(\text{TiCl}_4)(\text{Et}_3\text{N})$ 等が挙げられる。(式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、Etはエチル基を意味し、t-Buは、tert-ブチル基を意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)

好ましい、ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては、以下のものが挙げられる。

1) $\text{RuHX}^1(\text{R}^3\text{-BINAP})_2$ 、 $\text{RuX}^2_2(\text{R}^3\text{-BINAP})$ 又は $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{R}^3\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$ (式中、 X^1 及び X^2 は、それぞれCl、 ClO_4 、 BF_4 、 PF_6 、 OCOCCH_3 、 OCOCF_3 、 OCO-t-Bu 又は OSO_2CF_3 を意味し、 R^3 -BINAPは、

【0037】

【化7】



【0038】

(式中、 R^3 は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)を意味するが、該錯体は、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、 AlCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 又は ZnCl_2 で更に配位されていてもよい。)であるルテニウム-光学

活性ホスフィン錯体。

2) RuX^2_2 (R^3 -BINAP)である 1) 記載のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

3) X^2 がClであり、N,N-ジメチルホルムアミド又はベンゼンで更に配位された RuX^2_2 (R^3 -BINAP)である 2) に記載のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

4) $RuCl_2$ (BINAP)、 $RuCl_2$ (T-BINAP)、 $RuCl_2$ (t-Bu-BINAP)、 $RuCl_2$ (BINAP) (dmf)_n、 $RuCl_2$ (T-BINAP) (dmf)_n、 $RuCl_2$ (t-Bu-BINAP) (dmf)_n、 $RuCl_2$ (BINAP) (C_6H_6)_n、 $RuCl_2$ (T-BINAP) (C_6H_6)_n又は $RuCl_2$ (t-Bu-BINAP) (C_6H_6)_n (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

5) $RuCl_2$ (BINAP) (dmf)_n、 $RuCl_2$ (T-BINAP) (dmf)_n又は $RuCl_2$ (t-Bu-BINAP) (dmf)_n (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、T-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、t-Bu-BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジ-p-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

6) $RuCl_2$ (BINAP) (dmf)_n (式中、BINAPは、絶対配置がS又はRの、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルを意味し、dmfは、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、nは1又は2を意味する。)であるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体。

【0039】

使用する酸としては、好ましくは、強酸が挙げられる。

【0040】

強酸の具体例としては、HCl、HBr、 H_2SO_4 、 $HClO_4$ 、 CH_3SO_3H 、 $PhSO_3H$ 、TsOH (Tsは、p-トルエンスルホニルを意味する。)、 CF_3SO_3H 及び CF_3CO_2H 等が挙げられ、好ましくは、HCl及びTsOHが挙げられ、又、HClが挙げられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

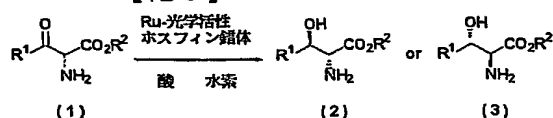
本発明の光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体の製造方法について説明する。

【0042】

式(1)で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体及び酸の存在下、水素で還元することにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノカルボン酸誘導体を製造することができる。

【0043】

【化8】



【0044】

通常、本反応は溶媒中で行われる。

【0045】

溶媒の種類としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定はしないが、例えば1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン及び1,2-ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、2-ブタノール及びエチレングリコール等のアルコール系溶媒等並びに上記の溶媒の任意の混合溶媒が挙げられる。

【0046】

好ましい溶媒としては、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、ハロゲン系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒及びハロゲン系溶媒とエーテル系溶媒の混合溶媒が挙げられ、又、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒及びハロゲン系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒が挙げられ、又、メタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、2-ブタノール、エチレングリコール、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、メタノール-塩化メチレン、*n*-プロパノール-塩化メチレン、*i*-プロパノール-塩化メチレン及び*n*-プロパノール-テトラヒドロフランが挙げられ、又、塩化メチレン、*n*-プロパノール及び*n*-プロパノール-塩化メチレンが挙げられる。

【0047】

ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の使用量は、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、1~100モル%の範囲であるが、反応効率及びコスト的な観点から好ましくは、2~20モル%の範囲、又、3~10モル%の範囲が挙げられる。

【0048】

式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物を酸の存在する溶液に加えてもよいが、あらかじめ、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加えることもできる。

【0049】

α -アミノアシル酢酸エステル化合物の安定性の観点からは、あらかじめ、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加える方が好ましい。

【0050】

酸の使用量は、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8~3モル等量の範囲であり、好ましくは、0.9~2モル等量の範囲、又、0.9~1.5モル等量の範囲が挙げられる。

【0051】

尚、上記の酸の使用量は、あらかじめ、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製して加える場合は、その塩に含まれる酸の量を含んだ全量を意味する。

【0052】

使用する水素は、通常水素ガスを使用する。

【0053】

使用する水素の圧力は、通常10~150気圧の範囲であるが、好ましくは50~100気圧の範囲である。

【0054】

反応温度としては、0℃から溶媒の沸点までの範囲で反応を行うことができ、より好ましくは10~150℃の範囲であり、より好ましくは30~100℃の範囲である。

【0055】

反応時間は、反応温度により変化するため一概に決定できないが、例えば、反応温度が50℃の場合、6時間以上、100℃の場合3時間以上行えば充分である。

【0056】

反応終了後は、溶媒を濃縮することにより、目的の光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体を塩として得ることができる。

【0057】

又、反応液を塩基性とし、適当な溶剤で抽出することにより目的の光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体を得ることができる。

【0058】

さらに、蒸留、再結晶及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の常法による精製を行うことで、純度の高い純度の高い式(2)又は式(3)で表される光学活性 β -ヒドロ

キシ- α -アミノカルボン酸誘導体を単離することができる。

【0059】

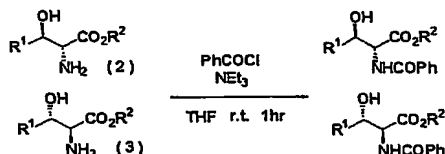
本発明で得られる、式(2)又は式(3)で表される光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のジアステレオ選択性(d e:シン体とアンチ体の選択性)及びエナンチオ選択性(e e)は、得られた光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体をベンゾイル化した後、機器分析を行うことにより決定できる。

【0060】

ベンゾイル化の方法を以下に示す。

【0061】

【化9】



【0062】

即ち、式(2)又は式(3)で表される光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体又はその塩をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンの存在下、ベンゾイルクロリドと反応させることにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のベンゾイル化物を製造することができる。

【0063】

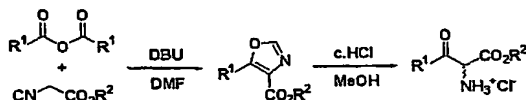
得られたベンゾイル化物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製した後、 $^1\text{H-NMR}$ 等により、ジアステレオ選択性(d e:シン体とアンチ体の選択性)を、又、光学活性カラムを用いたHPLC分析等により、エナンチオ選択性(e e)を決定することができる。

【0064】

原料となる、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物は、以下に示す方法により製造することができる。

【0065】

【化10】



【0066】

即ち、酸無水物とイソニトリル酢酸エステルをDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン)の存在下、縮合させて、オキサゾール化合物とした後、塩酸でオキサゾール環を開裂させることにより、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

【0067】

得られた塩酸塩をそのまま次の還元反応に使用することができる。

【0068】

得られた塩酸塩を塩基等で処理することにより、式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物とすることができる。

【0069】

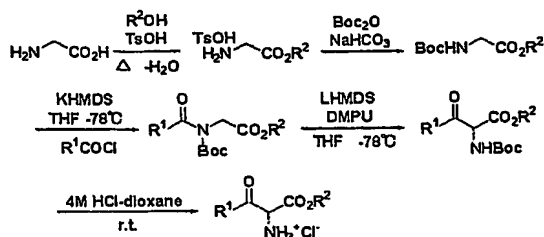
又、他の酸の塩を得るには、オキサゾール化合物を他の酸で開裂させるか又は塩酸塩を他の酸で塩交換することにより達成される。

【0070】

式(1)で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩は、以下に示す方法でも同様に製造することができる。

【0071】

【化 1 1】



【0072】

即ち、グリシンをTsOH（p-トルエンスルホン酸）の存在下、アルコールと脱水縮合させてエステルとした後、アミノ基をBoc化（t-ブチルカルボニル化）する。

【0073】

KHMDS（カリウムヘキサメチルジシラジド）で処理した後、アシルクロリドを加えてアミド化した後、LHMDS（リチウムヘキサメチルジシラジド）及びDMPU（1, 3-ジメチル-2-プロパノール）で処理することにより転位反応を行いα-アミノアシル酢酸エステル化合物のBoc体を得、塩酸でBocを脱離させることにより、式（1）で表されるα-アミノアシル酢酸エステル化合物の塩酸塩を製造することができる。

【実施例】

【0074】

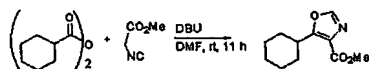
以下、本発明について、実施例を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例になんら限定されるものではない。

【0075】

参考例 1 2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソエチル-アンモニウム；クロリドの製造

【0076】

【化 1 2】



【0077】

メチルイソシアノエート（3.11 g）とシクロヘキサン酸無水物（8.20 g, 1.1 eq）の DMF（10.0 mL）溶液にDBU（4.7 mL, 1.0 eq）を0℃下で滴下した。11時間室温で攪拌した後、反応液を水で希釈し、n-ヘキサン-酢酸エチル（5: 1）で抽出を行なった。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥を行った。沈殿物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗物をn-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、生成物（5.00 g, 75 %）を得た。

【0078】

m.p. 97.5 - 101℃

IR (KBr) 2931, 2852, 1719, 1599, 1199 cm⁻¹;

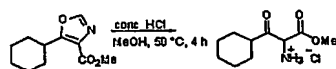
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 - 1.89 (m, 10H, cyclohexyl - CH₂), 3.45 - 3.48 (m, 1H, cyclohexyl - H), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.74 (s, 1H, OCHN);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.7, 25.9, 30.6, 35.4, 51.9, 125.2, 148.6, 162.6, 164.1;

HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₁H₁₆NO₃: 210.1130 (M⁺ + 1). Found: 210.1119.

【0079】

【化 1 3】



【0080】

オキサゾール(10 mmol)を conc.塩酸 (5.0 mL) とメタノール (15.0 mL) に溶解した。溶液を50℃で4時間攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル中粉碎し、 α -アミノ- β -ケトエステルをろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率: 67%)

【0081】

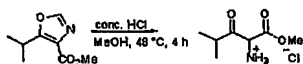
IR (KBr) 2931, 2856, 1752, 1719, 1560, 1508, 1458, 1276, 1144 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 - 1.50 (m, 5H, cyclohexyl - H), 1.66 - 1.82 (m, 4H, cyclohexyl - H), 2.18 - 2.20 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.90 - 2.95 (m, 1H, cyclohexyl - H), 3.91 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.50 (s, COCHNH_3), 8.92 (br, COCHNH_3); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 25.0, 25.6, 25.7, 27.4, 29.2, 48.4, 54.2, 60.3, 163.8, 201.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 200.1287 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 200.1282.

【0082】

参考例2 1-メトキシカルボニル-3-メチル-2-オキソブチル-アンモニウムクロリドの製造

【0083】

【化14】



【0084】

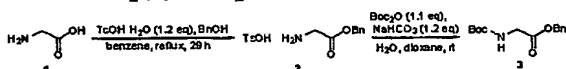
参考例1と同様にして対応するオキサゾールから目的化合物を得た。(収率: 79%)
IR (KBr) 2979, 2642, 1751, 1720, 1508, 1438, 1387, 1275, 1234, 1013 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.19 - 3.28 (sep, $J = 7.2$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.92 (s, 3H, CO_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 17.7, 19.1, 39.8, 54.6, 165.3, 203.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 160.0974 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 160.0973.

【0085】

参考例3 t-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 ベンジルエステルの製造

【0086】

【化15】



【0087】

グリシン(35.0g)、ベンジルアルコール(231 mL)、トシル酸(106 g, 1.2 eq)のヘンセン(469 mL)溶液を共沸脱水条件下で29時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した。固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、目的物2(168g)を得た。この固体を精製なしに次工程に使用した。中間体2(168 g)をジオキサノン水に溶解し、炭酸水素ナトリウム(47 g, 1.2eq)、t-ブチルオキシカルボニル酸無水物(112 g, 1.1 eq)を加えた。3時間攪拌した後、濃縮した。残渣を1mol/L硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣は、ジエチルエーテル-ヘキサンで晶析を行い、目的物3(1st 54.3 g, 2nd 51.2 g, 3rd 7.9 g; total 113.4 g, 427 mmol, 92%)を得た。

【0088】

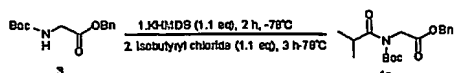
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2NH), 5.00 (br, 1H, CH_2NH), 5.18 (s, 2H, CH_2Ph), 7.34 - 7.38 (m, 5H, Ar - H)

【0089】

参考例4 4aの製造

【0090】

【化16】



【0091】

原料 3 (1.06 g, 4.00 mmol) をテトラヒドロフラン (8.0 mL) に溶解し -78°C に冷却した。続いてカリウムヘキサミチルジシラジド (0.5 M soln. 9.0 mL, 1.1 eq) を10分かけて加えた。同温度で2時間攪拌した。さらにイソブチリルクロリド (0.46 mL, 1.1eq) を加え同温度でさらに3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニアでクエンチ、酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1) で3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣はシリカゲルクロマト (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) を行い目的物 4a (1.26 g, 94 %) を無色油状物として得た。

【0092】

IR (neat) 2978, 1747, 1698, 1457, 1370, 1216, 1148, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.72 - 3.76 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4.48 (s, 2H, CH_2N), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 27.8, 34.6, 45.6, 66.9, 83.7, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 168.9, 180.2; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811 ($\text{M}^+ + 1$) . Found: 336.1811.

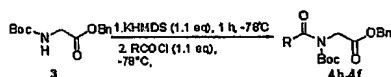
【0093】

参考例 5 - 9 4b - 4f の製造

参考例 4 と同様の方法により 4b - 4f を製造した。

【0094】

【化17】



【0095】

表 1

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
5	n - P r	3	4 b	88
6	t - B u	12	4 c	93
7	c - P e n	2	4 d	71
8	c - H e x	12	4 e	94
9	c - H e p	2	4 f	97

【0096】

4b 無色油状物

IR (neat) 2969, 1747, 1456, 1370, 1216, 1149, 1031 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.65 - 1.70 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4.50 (s, 2H, CH_2N), 5.17 (s, 2H, CH_2Ph), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 18.4, 27.8, 39.8, 45.3, 66.9, 83.7, 128.4, 128.4, 128.6, 135.4, 152.2, 169.0, 175.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 336.1804.

【0097】

4c 無色油状物

IR (neat) 2974, 1747, 1694, 1456, 1336, 1148, 1010 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CCON}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$), 4.33 (s, 2H, CH_2N), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 7.33 - 7.36 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.1, 27.8, 27.9, 43.1, 48.3, 66.0, 66.9, 83.2, 127.6, 127.9, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 135.4, 152.7, 169.1, 184.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$: 350.1967 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 350.1976.

【0098】

4 d

IR (KBr) 2971, 2871, 1746, 1695, 1455, 1370, 1148, 1048, 1027 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$), 1.53 - 1.94 (m, 8H, cyclopentyl - CH_2), 3.80 - 3.85 (m, 1H, cyclopentyl - CH), 4.49 (s, 2H, CH_2N), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 7.31 - 7.37 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.9, 27.8, 30.4, 45.2, 45.7, 66.9, 83.5, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 179.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_5$: 362.1967 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 362.1932.

【0099】

4 e 白色固体

IR (KBr) 2931, 2853, 1737, 1691, 1450, 1368, 1323, 1193, 1146 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 - 1.42 (m, 4H, cyclohexyl - CH_2), 1.67 - 1.80 (m, 4H, cyclohexyl - CH_2), 1.91 - 2.05 (m, 2H, cyclohexyl - CH_2), 3.46 (tt, $J = 3.3, 11.2$ Hz, CHCO N), 4.47 (s, 2H, CH_2N), 5.15 (s, 2H, CH_2Ph), 7.32 - 7.36 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7, 25.9, 27.8, 29.7, 44.4, 45.7, 66.9, 83.6, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 179.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$: 376.2124 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 376.2148.

【0100】

4 f 白色固体

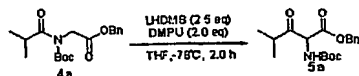
IR (neat) 2929, 2857, 1741, 1698, 1457, 1339, 1149, 1043 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 - 1.66 (m, 17H, cycloheptyl - H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.72 - 1.78 (m, 2H, cycloheptyl - H), 1.90 - 1.97 (m, 2H, cycloheptyl - H), 3.64 - 3.71 (m, 1H, CHCON), 4.47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.30 - 7.38 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.5, 27.8, 31.6, 45.2, 45.6, 66.9, 83.5, 128.4, 128.5, 135.4, 152.1, 169.0, 180.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$: 390.2280 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 390.2266.

【0101】

参考例 10 5 a の製造

【0102】

【化 18】



【0103】

4 a のテトラヒドロフラン溶液を -78°C に冷却した。この溶液に 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン (2.0 eq) とリチウムヘキサメチルジシラジド (2.5 eq) を 10 分間かけて加えた。同温度で 2 時間攪拌した後、反応液を飽和塩化アンモニア水でクエンチした。酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1) で 3 回抽出をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトを行い目的物 5 a を無色油状物として得た。(収率: 85%)

【0104】

IR (neat) 3431, 2977, 1759, 1715, 1496, 1367, 1251, 1162 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.94 - 2.99 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$), 5.15 - 5.29 (m, 3H, CHNH , CH_2Ph), 5.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHNH), 7.31 - 7.38 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.4, 18.7, 28.2, 38.4, 62.1, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.8, 166.7, 205.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 336.1816.

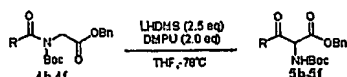
【0105】

参考例 11 - 15 5 b - 5 f の製造

参考例 10 と同様の方法により 5 b - 5 f を製造した。

【0106】

【化19】



【0107】

表 2

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
11	n-P r	1.5	5 b	87
12	t-B u	2	5 c	75
13	c-P e n	2	5 d	90
14	c-H e x	6	5 e	84
15	c-H e p	2	5 f	99

【0108】

5 b 無色油状物

IR (neat) 3432, 2970, 1759, 1715, 1496, 1368, 1253, 1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 1.52 - 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.52 - 2.60 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHNH), 5.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHNH), 7.31 - 7.38 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 13.4, 16.8, 19.5, 27.8, 28.2, 42.4, 63.7, 68.0, 80.5, 128.4, 128.6, 134.7, 154.9, 166.6, 201.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336.1811 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 336.1788.

【0109】

5 c

IR (neat) 3376, 2977, 1758, 1713, 1504, 1368, 1326, 1252, 1162 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}$), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$), 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.52 (m, 2H, COCHNH), 7.29 - 7.37 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.1, 28.2, 44.7, 57.0, 67.7, 80.6, 128.3, 128.5, 128.6, 154.8, 167.6, 208.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$: 350.1967 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 350.1913.

【0110】

5 d

IR (neat) 3430, 2967, 2871, 1759, 1714, 1489, 1367, 1254, 1162 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 - 1.94 (m, 17H, cyclopentyl - CH_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 3.14 - 3.18 (m, 1H, CHCOCHNH), 5.13 - 5.17 (m, 2H, CHNH, CH_2Ph), 5.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHNH), 7.35 - 7.38 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.0, 26.0, 28.2, 28.5, 30.3, 48.8, 63.5, 67.9, 80.5, 128.6, 134.8, 154.8, 166.8, 203.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_5$: 362.1967 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 362.1933.

【0111】

5 e

IR (neat) 3431, 2978, 2932, 2856, 1755, 1713, 1495, 1453, 1368, 1337, 1251, 1161 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 - 1.92 (m, 19H, cyclohexyl - CH_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$), 2.64 - 2.68 (m, 1H, CHCOCHNH), 5.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHNH), 5.31 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHNH), 7.31 - 7.36 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.0, 25.5, 25.7, 27.6,

28.3, 29.1, 48.2, 62.3, 68.0, 80.5, 128.6, 128.7, 134.8, 154.9, 166.7, 204.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{21}H_{30}NO_5$: 376.2124 ($M^+ + 1$). Found: 376.2118.

【0112】

5 f

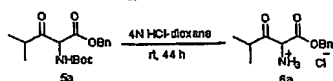
IR (neat) 3429, 2978, 2928, 2858, 1754, 1713, 1492, 1367, 1338, 1254, 1163 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 - 1.93 (m, 21H, cycloheptyl - CH_2 , $(CH_3)_3C$), 2.88 (s, 1H, $CHCOCHNH$), 5.14 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.18 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, $CHCOCHNH$), 5.30 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 5.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $CHCOCHNH$), 7.35 - 7.38 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.2, 26.5, 28.0, 28.1, 28.2, 29.1, 30.3, 49.4, 62.4, 67.9, 80.4, 128.5, 128.6, 134.8, 154.9, 166.7, 204.4; HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{22}H_{32}NO_5$: 390.2280 ($M^+ + 1$). Found: 390.2263.

【0113】

参考例 16 6 a の製造

【0114】

【化20】



【0115】

5 a を 4mol/L 塩酸-ジオキサンに溶解した。室温下、44時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣をジエチルエーテル中粉碎し、目的物 6 a をろ取した。この固体を次工程にそのまま用いた。(収率: 97%)

【0116】

IR (KBr) 3403, 2972, 2936, 2654, 1762, 1736, 1523, 1267 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CH$), 3.03 - 3.09 (m, 1H, $(CH_3)_2CH$), 5.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 5.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 5.47 (s, 1H, $COCHN$), 7.32 - 7.38 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 17.1, 18.9, 38.9, 60.4, 67.0, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.1, 163.3, 202.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{13}H_{18}NO_3$: 236.1287 ($M^+ - Cl$). Found: 236.1272.

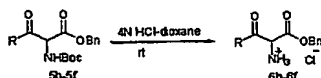
【0117】

参考例 17 - 21 6 b - 6 f の製造

参考例 16 と同様の方法により 6 b - 6 f を製造した。

【0118】

【化21】



【0119】

表 3

参考例 No.	R	反応時間 (時間)	生成物	収率 (%)
17	n - P r	48	6 b	80
18	t - B u	62.5	6 c	91
19	c - P e n	63	6 d	定量的
20	c - H e x	72	6 e	定量的
21	c - H e p	24	6 f	定量的

【0120】

6 b

IR (KBr) 2968, 2935, 2599, 1750, 1725, 1459, 1280, 1226, 1147 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.50 - 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.64 - 2.80 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5.32 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 7.36 - 7.46 (m, 5H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 13.6, 17.6, 43.4, 70.2, 129.8, 130.1, 135.8, 164.7, 199.2; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5$: 236.1287 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 236.1275.

【0121】

6 c

IR (KBr) 2971, 2900, 2867, 1747, 1718, 1543, 1508, 1265, 1239 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.25 (s, 2H, CH_2Ph), 5.62 (s, 1H, COCHN), 7.30 - 7.37 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 26.6, 44.9, 56.7, 69.2, 128.6, 128.7, 128.9, 134.0, 163.6, 204.4; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 250.1443 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 250.1438.

【0122】

6 d

IR (KBr) 2951, 1746, 1720, 1508, 1458, 1269, 1207 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 - 2.02 (m, 8H, cyclopentyl - H), 1.96 - 2.02 (m, 1H, cyclopentyl - H), 5.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.33 - 5.36 (m, 2H, CH_2Ph , COCHNH_3), 7.26 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 9.00 (br, COCHNH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 25.9, 26.0, 28.3, 30.6, 49.1, 61.6, 69.2, 128.6, 128.7, 128.8, 134.2, 163.3, 200.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 262.1443 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 262.1445.

【0123】

6 e

IR (KBr) 2931, 2854, 1747, 1719, 1509, 1266 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 - 1.36 (m, 5H, cyclohexyl - H), 1.48 - 1.62 (m, 3H, cyclohexyl - H), 1.69 - 1.72 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.11 - 2.14 (m, 1H, cyclohexyl - H), 2.78 (tt, $J = 3.2$, 11.6 Hz, 1H, cyclohexyl - H), 5.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.53 (s, 1H, COCHNH_3), 7.30 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 8.93 (br, COCHNH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9, 25.5, 25.6, 27.2, 29.1, 48.3, 60.6, 69.2, 128.6, 128.8, 128.9, 134.2, 163.3, 200.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 276.1600 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 276.1602.

【0124】

6 f

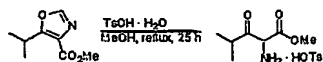
IR (KBr) 2927, 2624, 1746, 1720, 1509, 1459, 1281, 1198, 1119 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 - 1.18 (m, 1H, cycloheptyl - H), 1.45 - 1.57 (m, 10H, cycloheptyl - H), 2.93 - 2.97 (m, 1H, cycloheptyl - H), 5.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.40 (s, 1H, COCHNH_3), 7.31 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 9.01 (br, COCHNH_3); ^{13}C NMR (100 Hz, CDCl_3) δ 26.1, 26.5, 27.9, 28.1, 28.8, 30.3, 49.5, 60.7, 69.2, 128.6, 128.8, 128.9, 134.2, 163.3, 201.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: 290.1756 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). Found: 290.1765.

【0125】

参考例 22

【0126】

【化22】



【0127】

オキサゾール (102.8 mg) のメタノール (3.0 mL) 溶液にトルエンスルホン酸 1 水和物 (23.0 mg) を加え、25 時間加熱還流する。次にこの溶液を濃縮したのち、ジエチルエーテル中で粉砕する。この粗物を精製せずに次工程に進めた。

【0128】

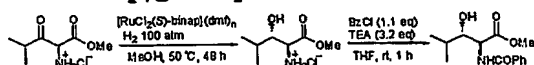
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.34 (s, 3H, Ar - CH_3), 3.06 (sep, $J = 7.0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5.36 (s, 1H, CHNH_2), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar - H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar - H), 8.46 (s, 2H, CHNH_2)

【0129】

実施例 1 β -ヒドロキシー α -アミノカルボン酸誘導体の製造

【0130】

【化23】



【0131】

アルゴン雰囲気下、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ (10.1mg) と (S)-BINAP (25.3mg) および DMF 400 μL をシュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気後、100°C で10分攪拌した。室温にした後、赤茶色の触媒は50°C 2.5 時間で減圧乾燥した。参考例 2 で製造した 1-メトキシカルボニル-3-メチル-2-オキソブチル-アンモニウム；クロリド (169.2mg) をメタノール (2.0mL) に溶解、脱気後、触媒溶液にアルゴン置換したカニユーラで加えた。(残渣はメタノール 1.0ml で洗浄し、同様に加えた。) 溶液は50°C、水素 (100 atm) 中 48 時間攪拌した。それから反応液を濃縮することにより目的物を得た。

得られた粗物は、ベンゾイル化した後、機器分析することにより de 及び ee を決定した。de は、 ^1H NMR により決定し、ee は、HPLC により決定した。

【0132】

ベンゾイル化

得られた粗物をテトラヒドロフラン (1.7mL) に溶解した。続いてベンゾイルクロライド (110 μL) と トリエチルアミン (380 μL) を0°C で溶液に加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を水と酢酸エチルとヘキサンで反応停止を行った。つづいて分液後、有機層を 1mol/L 塩酸溶液で洗浄、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、乾燥、濃縮を行った。続いてこの粗物をシリカゲルクロマトグラフ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:3) で分取精製し、目的物 (162.1mg, 2 steps 71 %, de 98%, 56 %ee) を得た。

【0133】

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ $^i\text{PrOH}$ (85 : 15, 0.5 mL/min), Retention time for (2R,3R) : 10.6 min, for (2S, 3S) : 15.6 min.

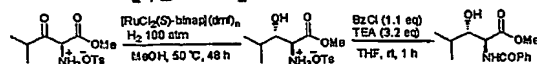
$[\alpha]_D^{25} + 35.4$ (0.99, CHCl_3); IR (neat) 3417, 2962, 1747, 1633, 1538, 1455, 1372, 1062, 1011 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.77 (sep, $J = 6.6$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CHOH), 3.62 (dt, $J = 3.3, 8.6$ Hz, 1H, CHOH), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.97 (dd, $J = 3.3, 7.3$ Hz, 1H, CHNH), 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 7.44-7.48 (m, 2H, Ar - H), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar - H), 7.82-7.85 (m, 2H, Ar - H); HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 266.1392 ($\text{M}^+ + 1$). Found: 266.1408.

【0134】

実施例 2

【0135】

【化24】



【0136】

原料の塩酸塩を参考例 22 で製造したトシル酸塩に変え、触媒の使用量を 6.7 mol% とした以外は実施例 1 と同様の操作を行うことにより目的物を得た。(収率: 72% (2ステップ合計)、de: 94%、ee: 22%)

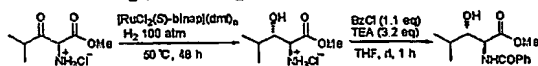
【0137】

実施例 3-11 溶媒の効果

溶媒を種々変更した以外は実施例 1 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して 3.8-4.6 mol% の範囲で行った。又、収率は 2 ステップの合計で示した。

【0138】

【化 25】



【0139】

表 4

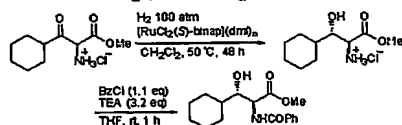
実施例 No.	溶媒	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
3	MeOH/CH ₂ Cl ₂	80	>99	70
4	CH ₂ Cl ₂	38	98	95
5	n-PrOH	69	98	69
6	n-PrOH/CH ₂ Cl ₂	92	98	82
7	n-PrOH/THF	91	95	81
8	i-PrOH	81	98	81
9	i-PrOH/CH ₂ Cl ₂	72	95	80
10	2-BuOH	91	91	74
11	(CH ₂ OH) ₂	84	91	57

【0140】

実施例 12

【0141】

【化 26】



【0142】

基質を参考例 1 で製造した 2-シクロヘキシル-1-メトキシカルボニル-2-オキソ-エチル-アンモニウム；クロリドに変え、溶媒を塩化メチレンに変えた以外は実施例 1 と同様の操作を行うことにより、目的物を得た。(収率: 84% (2ステップ合計)、d e: 95%、e e: 96%)

【0143】

$[\alpha]_D^{26} + 35.5$ (1.07, CHCl₃); mp 94-97 °C; IR (KBr) 3545, 3493, 3281, 2927, 2854, 1739, 1630, 1542, 1363, 1230, 1209 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.97-1.30 (m, 5H, cyclohexyl-H), 1.42-1.51 (m, 1H, cyclohexyl-H), 1.65-1.84 (m, 4H, cyclohexyl-H), 2.03-2.06 (m, 1H, cyclohexyl-H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CHOH), 3.68 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H, CHOH), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.97 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H, CHNH), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, NH), 7.44-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.82-7.84 (m, 2H, Ar-H); HRMS (FAB, NBA) calcd for C₁₇H₂₄NO₄: 306.1705 (M⁺ + 1). Found: 306.1724.

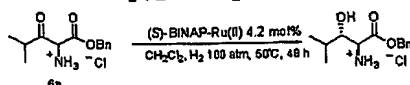
HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ⁱPrOH (85:15, 0.5 mL/min), Retention time for (2R,3R): 11.2 min, for (2S,3S): 15.3 min.

【0144】

実施例 13

【0145】

【化27】



【0146】

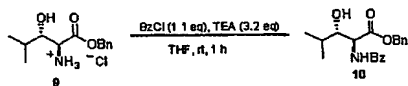
アルゴン雰囲気下、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ (10.3 mg) と (S)-BINAP (27.3 mg) および DMF 400 μL を シュレンクチューブ中で混合した。この混合溶液を脱気後、100°C で10分攪拌した。室温にした後、赤茶色の触媒は50°C 2.5 時間で減圧乾燥した。6 a (271.8 mg) を塩化メチレン (2.5 mL) に溶解、脱気後、触媒溶液にアルゴン置換したカニューラで加えた。(残渣は塩化メチレンで0.5mlで洗浄し、同様に加えた。) 溶液は50°C、水素 (100 atm) 中 48 時間攪拌した。それから反応液を濃縮し、目的物を得た。

【0147】

得られた粗物は、ベンゾイル化した後、機器分析することにより de 及び ee を決定した。de は、 ^1H NMR により決定し、ee は、HPLC により決定した。

【0148】

【化28】



【0149】

ベンゾイル化

得られた粗物をテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解した。続いてベンゾイルクロライド (130 μL) とトリエチルアミン (440 μL) を0°C で溶液に加えた。室温で1時間攪拌後、反応液を水と酢酸エチルとヘキサンで反応停止を行った。続いて分液後、有機層を1mol/L塩酸で洗浄、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、乾燥、濃縮を行った。続いてこの粗物をシリカゲルクロマトグラフ (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) で分取精製し、目的物を得た。(収率: 87% (2ステップ合計)、de: >99%、ee: 96%)

【0150】

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/i-PrOH (90 : 10, 0.5 mL/min), Retention time for (2R, 3R): 21.6 min, for (2S, 3S): 30.3 min.

$[\alpha]_D^{24} +33.9$ (1.00, CDCl_3); mp 95.5 – 96°C; IR (KBr) 3414, 2961, 2935, 2858, 1749, 1647, 1519, 1192, 1064 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.71 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CHOH), 3.63 (dt, J = 3.1, 8.4 Hz, 1H, CHOH), 4.99 (dd, J = 3.3, 7.3 Hz, 1H, CHNH), 5.23 (d, J = 12 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.29 (d, J = 12 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H, CHNH), 7.34 – 7.39 (m, 5H, Ar – H), 7.43 – 7.47 (m, 2H, Ar – H), 7.52 – 7.56 (m, 1H, Ar – H), 7.81 – 7.83 (m, 2H, Ar – H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 18.9, 19.0, 31.5, 56.2, 67.6, 78.9, 127.2, 128.4, 128.6, 128.7, 132.0, 133.4, 134.9, 167.5, 170.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 342.1705 (M⁺ + 1). Found: 342.1682. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.26; H, 6.82; N, 4.06.

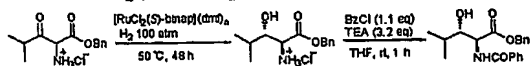
【0151】

実施例 14 – 16 溶媒の効果

溶媒の種類及び触媒の使用量を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は2ステップの合計で示した。

【0152】

【化 29】



【0153】

表 5

実施例 No.	溶媒	触媒 (mol%)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
14	n-PrOH	4.1	83	93	79
15	i-PrOH	4.2	94	95	76
16	Ph-Cl	6.2	85	67	86

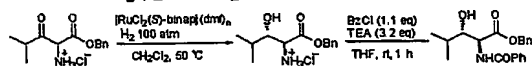
【0154】

実施例 17-20 反応時間の検討

反応時間を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。尚、触媒の使用量は、基質に対して 3.9-4.1 mol% の範囲で行った。又、収率は 2 ステップの合計で示した。

【0155】

【化 30】



【0156】

表 6

実施例 No.	反応時間 (時間)	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
17	24	88	>99	92
18	13	81	>99	98
19	6	84	>99	98
20	3	55	89	98

【0157】

実施例 21

溶媒をジクロロエタン ((CH₂Cl)₂) に変更し、反応温度を 100 °C に変更し、反応時間を 3 時間に変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。(収率: 90% (2 ステップ合計)、d e: 93%、e e: 92%)

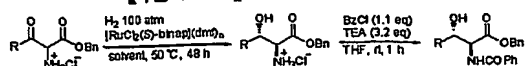
【0158】

実施例 22-32

基質及び溶媒を変更した以外は実施例 13 と同様の操作を行うことにより、目的物を製造した。収率は 2 ステップの合計で示した。

【0159】

【化 31】



【0160】

表 7

実施例 No.	R	溶媒	収率 (%)	d e (%)	e e (%)
22	n-Pr	CH ₂ Cl ₂	88	87	74
23	n-Pr	CH ₂ Cl ₂ /n-PrOH	88	64	78
24	n-Pr	n-PrOH	53	81	58
25	t-Bu	n-PrOH	89	92	79
26	c-Pen	CH ₂ Cl ₂	77	96	56
27	c-Pen	CH ₂ Cl ₂ /n-PrOH	82	97	94
28	c-Pen	n-PrOH	85	95	95
29	c-Hex	CH ₂ Cl ₂	85	99	94
30	c-Hex	n-PrOH	80	96	54
31	c-Hep	CH ₂ Cl ₂	94	94	79
32	c-Hep	n-PrOH	86	94	97

【0161】

R = n-Pr

$[\alpha]_D^{22} +14.8$ (1.01, CHCl₃); mp 97 - 99°C; IR (KBr) 3354, 2958, 2867, 1737, 1629, 1578, 1534, 1254, 1221 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, 3H, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.28 - 1.56 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂), 3.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CHOH), 4.05 - 4.10 (m, 1H, CHOH), 4.93 (dd, J = 3.2, 6.8 Hz, 1H, CHNH), 5.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CHNH), 7.26 - 7.56 (m, 8H, Ar - H), 7.82 - 7.84 (m, 2H, Ar - H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 18.9, 35.3, 58.3, 67.7, 73.1, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 132.1, 133.3, 134.9, 168.0, 170.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₀H₂₄NO₄: 342.1705 (M⁺ + 1). Found: 342.1699.

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ⁱPrOH (90 : 10, 0.5 mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 26.6 min, for (2S, 3S) : 32.3 min.

【0162】

R = t-Bu

$[\alpha]_D^{22} +23.9$ (1.00, CHCl₃); IR (neat) 3373, 3064, 3033, 2958, 2908, 2872, 1731, 1644, 1538, 1487, 1177, 1078 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.33 (d, J = 10 Hz, 1H, CHOH), 3.67 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H, CHOH), 5.02 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H, CHNH), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CHNH), 7.34 - 7.40 (m, 5H, Ar - H), 7.43 - 7.47 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.55 (m, 1H, Ar - H), 7.78 - 7.81 (m, 2H, Ar - H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 26.0, 35.4, 54.5, 67.6, 81.1, 127.1, 128.5, 128.6, 132.0, 133.4, 134.6, 167.3, 171.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C₂₁H₂₆NO₄: 356.1862 (M⁺ + 1). Found: 356.1827.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/ⁱPrOH (90 : 10, 1.0 mL/min), Retention time for (2S, 3S) : 17.8 min, for (2R, 3R) : 26.8 min.

【0163】

R = Cyclopentyl

$[\alpha]_D^{24} +20.5$ (1.00, CHCl₃); mp 109 - 111°C; IR (KBr) 3414, 3342, 2938, 2867, 1746, 1644, 1521, 1488, 1195 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 - 1.88 (m, 9H, cyclopentyl - H), 2.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CHOH), 3.78 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H, CHOH), 4.92 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H, CHNH), 5.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H, CHNH), 7.34 - 7.39 (m, 5H, Ar - H), 7.43 - 7.47 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.56 (m, 1H, Ar - H), 7.81 - 7.84 (m, 2H, Ar - H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.1, 25.5, 29.0, 29.8, 43.5, 57.3, 67.5, 7

8.0, 127.2, 128.4, 128.6, 132.0, 133.4, 135.0, 167.6, 170.5; HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{22}H_{26}NO_4$: 368.1862 ($M^+ + 1$). 368.1870.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/ i PrOH (90 : 10, 1.0mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 25.2 min, for (2S, 3S) : 28.9 min.

【0164】

R = cyclohexyl

Mp 125 - 127 °C; IR (KBr) 3403, 2929, 2849, 1742, 1647, 1521, 1483, 1211 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 - 1.78 (m, 10 H, cyclohexyl - CH_2), 1.99 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $CHC(OH)CHNH$), 2.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $CHOH$), 3.66 (dt, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 1H, $CHOH$), 4.99 (dd, $J = 2.9, 7.3$ Hz, 1H, $CHNH$), 5.18 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.34 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 7.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $CHNH$), 7.32 - 7.56 (m, 8H, Ar - H), 7.81 - 7.83 (m, 2H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 25.6, 26.1, 29.0, 29.2, 40.9, 55.7, 67.5, 77.9, 127.2, 128.5, 128.6, 131.9, 133.5, 135.0, 167.4, 170.8 HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{23}H_{28}NO_4$: 382.2018 ($M^+ + 1$). Found: 382.1993.

HPLC analysis using CHIRALPAK AD and hexane/ i PrOH (90 : 10, 1.0mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 18.7 min, for (2S, 3S) : 32.2 min.

【0165】

R = cycloheptyl

$[\alpha]_D^{25} + 12.9$ (1.00, $CHCl_3$); IR (neat) 3418, 3064, 3033, 2925, 2854, 1734, 1646, 1539, 1190, 1082 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 - 1.64 (m, 11H, cycloheptyl - H), 1.76 - 1.89 (m, 2H, cycloheptyl - H), 2.79 (dd, $J = 5.6, 8.4$ Hz, 1H, $CHOH$), 3.70 (dt, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 1H, $CHOH$), 5.01 (dd, $J = 3.2, 7.2$ Hz, 1H, $CHNH$), 5.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 5.32 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 7.13 (d, $J = 7.0$ Hz, $CHNH$), 7.32 - 7.40 (m, 5H, Ar - H), 7.42 - 7.46 (m, 2H, Ar - H), 7.51 - 7.55 (m, 1H, Ar - H), 7.80 - 7.82 (m, 2H, Ar - H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.1, 26.2, 28.2, 28.9, 30.6, 42.3, 55.8, 67.5, 77.6, 127.2, 128.5, 128.6, 131.9, 133.5, 135.0, 167.4, 170.9; HRMS (FAB, NBA) calcd for $C_{24}H_{30}NO_4$: 396.2175 ($M^+ + 1$). Found: 396.2195.

HPLC analysis using CHIRALCEL OD-H and hexane/ i PrOH (90 : 10, 0.5 mL/min), Retention time for (2R, 3R) : 30.5 min, for (2S, 3S) : 34.7 min.

【産業上の利用可能性】

【0166】

本発明により、医・農薬の中間体として有用である光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を効率的に製造することができる。

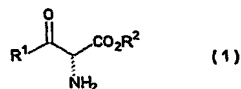
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医・農薬の中間体として有用である光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体の効率的な製造方法を提供する。

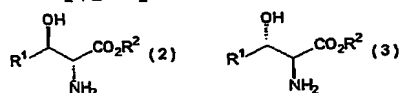
【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、 R^1 は、置換若しくは無置換の C_{1-20} アルキル基又は置換若しくは無置換の C_{6-10} 芳香族基を意味し、 R^2 は、置換若しくは無置換の C_{1-20} アルキル基又は置換若しくは無置換の C_{6-10} 芳香族基を意味する。] で表される α -アミノアシル酢酸エステル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体及び酸の存在下、水素で還元することを特徴とする、式(2)又は式(3)

【化2】



[式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同じ意味を示す。] で表される光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 7 2 6 3 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 9 8 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

氏 名

日産化学工業株式会社